RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

RMTC

40 ans! (1975-2015)

Le 6 août 2015 • VOLUME 41•8
ISSN 1719–3109

Dans ce numéro : Troubles liés aux protéines mal repliées

Le présent numéro aborde un domaine de recherche qui évolue rapidement : les troubles liés aux protéines mal repliées. Autrefois, on croyait que l'action des prions, qui entraînent la production des protéines mal repliées qu'on observe dans les cas de la « maladie de la vache folle » et d'autres formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, représentait un processus pathologique unique. Il est de plus en plus évident que les troubles de type prion pourraient être associés à un certain nombre de maladies neurodégénératives, y compris la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Lisez le premier rapport de surveillance publié sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada et apprenez-en davantage sur les progrès réalisés dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques à venir.

Surveillance

Mortalité associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada, de 1998 à 2013 209
Coulthart MB, Jansen GH, Connolly T, D'Amour R, Kruse J, Lynch J *et al*.

Innovation

Un nouveau test diagnostique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : la conversion provoquée par tremblement en temps réel (RT-QuIC) 221
Godal D, Simon SL, Cheng K, Knox JD

Commentaire

Propagation de protéines mal repliées : Nouvelles possibilités thérapeutiques, nouveau risque pour la santé publique 226
Cashman NR

Actualités sur les maladies infectieuses

Protéines mal repliées 231

Conférences/séances de formation à venir

Du 24 au 26 août 2015 : Conférence internationale sur les maladies infectieuses émergentes (*International Conference on Emerging Infectious Diseases*), Atlanta, États-Unis.
http://www.iceid.org/

Du 17 au 21 septembre 2015 : Conférence interscientifique sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie (*Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [ICAAC]), San Diego, États-Unis.
http://www.icaac.org/index.php/2015-01-26-21-25-32/meeting/icaac-icc-2015

Du 11 au 13 novembre 2015 : Conférence scientifique européenne sur l'épidémiologie appliquée des maladies infectieuses (*European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology* [ESCAIDE]), Stockholm, Suède
http://ecdc.europa.eu/en/escaide/Pages/ESCAIDE.aspx

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est un journal scientifique bilingue révisé par les pairs et en accès libre en ligne publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit de l'information opportune et pratique sur les maladies infectieuses aux cliniciens, aux professionnels de la santé publique et aux responsables des politiques qui éclaire les politiques, le développement des programmes et les pratiques.

Bureau de la rédaction

Patricia Huston, M.D., M.S.P.
Rédactrice scientifique en chef

Mylène Poulin, B.Sc., B.A.
Gestionnaire de la rédaction/l

Jacqueline Smith
Assistante à la production
613-851-5138

Diane Staynor
Assistante à la rédaction
613-851-5033

Diane Finkle-Perazzo
Cathy Robinson
Réviseures et correctrices d'épreuves

Comité de rédaction du RMTC

Michel Deilgat, C.D., B.A., M.D., CCPE
Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique
Agence de la santé publique du Canada

Catherine Dickson, MDCM, M.Sc.
Résidente, Santé publique et médecine préventive,
Université d'Ottawa

Juliana Fracassi, R.N., B.ScN.
Maladies infectieuses
Santé publique d'Ottawa

Jennifer Geduld, MHSc
Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique
Agence de la santé publique du Canada

Judy Greig, R.N.,B.Sc., M.Sc.
Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire
Agence de la santé publique du Canada

Judy Inglis, B.Sc., MLS
Bureau du conseiller scientifique principal
Agence de la santé publique du Canada

Mohamed A. Karmali, MB ChB, FRCP(C)
Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Julie McGihon
Direction générale des affaires publiques et des communications
Agence de la santé publique du Canada

Robert Pless, M.D., M.Sc.
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Hilary Robinson, MB ChB, M.Sc., FRCPC
Direction générale de l'infrastructure de sécurité sanitaire, Agence de la santé publique du Canada

Rob Stirling, M.D., M.Sc., MH.Sc., FRCPC
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Jun Wu, Ph.D.
Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada

Relevé des maladies transmissibles au Canada
Agence de la santé publique du Canada
130 chemin Colonnade
Indice de l'adresse 6503B
Ottawa, Ontario K1A 0K9
Courriel: CCDR-RMTC@phac-aspc.gc.ca

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.
Agence de la santé publique

Publication autorisée par le ministre de la Santé.
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2015
ISSN 1719-3109
Pub 150006

On peut aussi consulter cette publication en ligne: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/index-fra.php
Also available in English under the title: *Canada Communicable Disease Report*

Surveillance

Mortalité associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada, de 1998 à 2013

Coulthart MB[1*], Jansen GH[1, 2], Connolly T[1], D'Amour R[1], Kruse J[1], Lynch J[1], Sabourin S[1], Wang Z[1†], Giulivi A[2], Ricketts MN[3], Cashman NR[4]

[1] Système canadien de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
[2] Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa et Association des laboratoires régionaux de l'Est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)
[3] Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)
[4] Faculté de médecine (Neurologie), Centre de recherches sur le cerveau, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)
[†] Décédé en novembre 2014

*Correspondance : michael.coulthart@phac-aspc.gc.ca

Les auteurs dédient cet article à la mémoire de leur collègue et ami, Zheng Wang (1962-2014).

Résumé

Contexte : Les maladies humaines à prion, connues collectivement sous le nom de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), sont des maladies neurodégénératives infectieuses mortelles qui touchent toutes les populations humaines.

Objectif : Résumer les données nationales de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2013.

Méthodologie : Des recherches approfondies ont été effectuées sur des cas individuels soupçonnés de maladie de Creutzfeldt-Jakob, en collaboration avec des professionnels de la santé et des chercheurs canadiens affiliés à un registre central de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob exploité par l'Agence de la santé publique du Canada. Des données ont été recueillies sur le profil clinique, les antécédents familiaux et les résultats d'analyses paracliniques et de laboratoire, y compris d'une autopsie neuropathologique.

Résultats : Au total, 662 décès attribuables à une maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable ont été recensés chez des résidents canadiens pendant la période à l'étude, dont 613 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (92,6 %), 43 cas de maladie génétique à prion (6,5 %), 4 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène (0,6 %) et 2 cas de variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (0,3 %). Le taux de mortalité brut total de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique était de 1,18 par million par an [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,08; 1,27]. Les taux selon l'âge étaient compris entre 0,05 [IC à 95 % : 0,03; 0,08] chez les personnes de moins de 50 ans et 7,11 [IC à 95 % ; 6,20;8,11] chez les personnes âgées de 70 à 79 ans. Une tendance nette significative à la hausse des taux ajustés en fonction de l'âge a été observée au cours de la période à l'étude. Les indices comparatifs de mortalité, calculés individuellement pour dix provinces canadiennes par rapport aux taux de mortalité moyens nationaux, ne présentaient pas d'écart significatif par rapport à 1,0.

Conclusion : La maladie de Creutzfeldt-Jakob reste rare au Canada, bien que les taux de mortalité varient de deux ordres de grandeur entre les groupes d'âge plus jeunes et plus âgés. La tendance à la hausse du taux de mortalité associé à la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique normalisé en fonction de l'âge qui a été observée au cours de l'étude s'explique davantage par une amélioration progressive de la constatation des cas que par une augmentation réelle de l'incidence de la maladie.

Introduction

Les maladies à prion sont des maladies dégénératives du cerveau rares et mortelles qui touchent les humains et plusieurs autres mammifères. Fait remarquable, ces maladies se transmettent par un processus moléculaire ressemblant à une infection, impliquant une forme pathologiquement modifiée, qui se propage spontanément, d'une glycoprotéine hôte, la protéine prion (PrP). Les agents infectieux de ces maladies sont par conséquent appelés prions, ou particules protéiques infectieuses (1). Malgré les similitudes récemment reconnues entre les mécanismes moléculaires des maladies à prion associées au comportement pathologique de la PrP et les autres maladies de type maladie à prion dues à un repliement anormal d'autres protéines, il n'existe à ce jour aucune preuve que les maladies de type maladie à prion sont transmissibles entre les individus dans des conditions naturelles (2,3). Les maladies à prion présentent donc une combinaison unique de difficultés pour la santé publique, notamment des périodes d'incubation longues et silencieuses, l'absence d'immunité protectrice de l'hôte, la résistance à la décontamination, les outils de diagnostic limités et le risque de transmission zoonotique et par les soins de santé (4).

Les maladies à prion des humains – par souci de concision, désignées ici collectivement sous le nom de maladie de Creutzfeldt-Jakob – présentent diverses manifestations clinicopathologiques qui reflètent des origines étiologiques endogènes et exogènes distinctes. Parmi les formes « classiques » de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le sous-type le plus courant, la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJs), se définit par une neuropathologie caractéristique du prion (en particulier la dégénérescence spongiforme et le dépôt de PrP pathologique dans les tissus cérébraux) en l'absence de cause génétique ou infectieuse apparente. La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique semble toucher de façon endémique toutes les populations, avec un taux de mortalité moyen de un à deux cas par million par an, et constitue généralement 85 % à 95 % de l'ensemble des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob recensés au moyen de la surveillance épidémiologique (5). Les formes de la maladie d'origine génétique (5 % à 15 % des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob classique), qui semblent également se produire universellement, sont associées à l'une des plus de 50 mutations pathogènes différentes du gène hôte qui encode la PrP. Certaines de ces formes génétiques – en particulier le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker et l'insomnie fatale familiale – présentent des caractéristiques clinicopathologiques distinctives et peuvent généralement être diagnostiquées comme étant d'origine génétique même si la mutation génétique sous-jacente spécifique est inconnue (6).

Des cas iatrogènes de maladie de Creutzfeldt-Jakob classique (MCJi) se sont produits par transmission accidentelle du prion en milieu de soins de santé, en particulier lors de l'utilisation thérapeutique de tissus ou d'extraits tissulaires cadavériques vraisemblablement contaminés provenant de dons de personnes atteintes d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique non reconnue. Bien que la MCJi soit très rare, les épidémies ont été très bien documentées, avec 469 cas signalés dans le monde entier jusqu'en 2012 (7). De plus, des études épidémiologiques soigneusement menées ont mis au jour de nouvelles preuves démontrant qu'une partie des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob « sporadique » peut être attribuable à une exposition iatrogène éloignée lors d'une intervention chirurgicale, en particulier au début de la vie (8,9). Plus récemment, une nouvelle maladie à prion humaine, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), est apparue au milieu des années 1990 au Royaume-Uni par transmission zoonotique aux humains d'une maladie à prion des bovins, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) (10-12). En date d'avril 2015, 229 cas de vMCJ ont été signalés chez des résidents de 12 pays, dont deux cas importés au Canada (13,14). Parmi ce nombre figurent cinq cas probables, tous recensés au Royaume-Uni, de transmission secondaire (d'humain à humain) par le sang de l'infection par la vMCJ (15-17).

Poussés par le besoin de mieux comprendre l'épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ainsi que par la responsabilité de faire face rapidement et habilement aux risques de transmission iatrogène et zoonotique, des systèmes spécialisés dans la surveillance épidémiologique prospective de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans la population ont commencé à se mettre en place dans de nombreux pays au début des années 1990 (18). Au Canada, la motivation initiale est venue d'une question soulevée par la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada (Commission Krever), concernant la possibilité que la maladie de Creutzfeldt-Jakob se transmette par le sang (19,20). En réponse à cette question, en avril 1998, le

gouvernement du Canada a officiellement lancé la surveillance épidémiologique nationale prospective de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le biais du Système canadien de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (SS-MCJ), aujourd'hui exploité par l'Agence de la santé publique du Canada (21). Depuis 2000, toutes les formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sont des maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale au Canada, et elles le sont désormais dans toutes les provinces et tous les territoires. Le présent article décrit un aperçu des observations de ce programme de surveillance nationale sur une période de 16 ans, allant du 1er janvier 1998 au 31 décembre 2013.

Méthodologie

Collecte des données

Le SS-MCJ emploie une méthodologie établie à l'échelle internationale pour la surveillance épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (18). Conformément à cette méthodologie, après notification par un professionnel de la santé d'un cas soupçonné de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un résident canadien, les chercheurs du SS-MCJ collaborent pour faciliter les examens diagnostiques, constituer et organiser les dossiers de cas, interpréter et diffuser les résultats, aider à la déclaration de la maladie et analyser et gérer les problèmes de santé publique. Le SS-MCJ utilise le registre central des cas et une base de données électronique pour suivre les événements, les taux et les tendances de l'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada. Les professionnels de la santé collaborateurs, ainsi que le public, peuvent accéder plus facilement aux chercheurs du SS-MCJ grâce à une ligne téléphonique sans frais (1-888-489-2999) et à une adresse de courriel dédiée (cjdss@phac-aspc.gc.ca).

Définitions de cas

L'examen diagnostique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des autres encéphalopathies subaiguës chez le patient vivant est souvent difficile (22). C'est pourquoi une surveillance épidémiologique d'excellente qualité suppose de recueillir divers types de données justificatives, ainsi que d'effectuer un suivi des cas individuels en temps réel. Étant donné qu'un diagnostic de *maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine* nécessite un examen neuropathologique, l'autopsie crânienne est systématiquement envisagée. Les cas pour lesquels l'examen neuropathologique n'a pas été effectué peuvent être classés comme des cas de *maladie de Creutzfeldt-Jakob probable* sur la base de critères non neuropathologiques, tels que le profil clinique, les résultats des immunoessais sur les protéines du liquide céphalorachidien, les observations à l'aide de l'électroencéphalographie ou de l'imagerie par résonance magnétique, et l'analyse génétique. Lorsque l'information est encore plus limitée, il peut être envisageable d'attribuer au cas le plus faible degré de classification diagnostique formelle, à savoir celui de *maladie de Creutzfeldt-Jakob possible*. Les définitions des cas de surveillance employées par le SS-MCJ, qui ont été publiées par le Système national de surveillance des maladies à déclaration obligatoire de l'Agence de la santé publique du Canada, sont fondées sur les définitions utilisées à l'échelle internationale (18,23).

Calculs des taux de mortalité

Bien que la surveillance nationale prospective de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada ait officiellement débuté le 1er avril 1998, des données existaient également sur les décès attribuables à la maladie de Creutzfeldt-Jakob survenus en janvier, février et mars 1998. Par conséquent, les données présentées dans ce rapport incluent les décès attribuables à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada recensés par le SS-MCJ comme étant survenus entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2013. Compte tenu de la portée nationale du SS-MCJ et de son approche basée sur la population, aux fins du présent rapport, la population entière du Canada a été utilisée pour estimer les taux de mortalité, qui sont exprimés ici en cas unitaires par million d'habitants par année. Il convient de noter également que, bien qu'aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob n'ait été recensé dans les territoires canadiens (Yukon, Territoires du Nord-Ouest et Nunavut) pendant la période de surveillance, étant donné que le SS-MCJ était prêt à accepter des déclarations de cas de ces régions, leurs populations ont été incluses dans les dénominateurs des estimations du taux national. Les chiffres de la population canadienne et les données démographiques ont été adaptés à partir de la base de données socioéconomiques en ligne CANSIM de Statistique Canada (24). Sur la base de ces données, pour

l'ensemble de la période à l'étude, la surveillance a porté sur un total nominal de 521 794 297 années-personnes, où une année-personne représente l'appartenance d'une personne à une population vulnérable sur une période d'une année (25).

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % exacts pour les estimations du taux de mortalité ont été dérivés à partir d'un modèle de Poisson des nombres de cas. L'hypothèse d'une tendance linéaire des taux de mortalité ajustés en fonction de l'âge pendant la période de surveillance a été testée au moyen d'une régression linéaire non paramétrique, dans laquelle la pente de la régression a été calculée en prenant la médiane des pentes reliant toutes les paires de points de données. De plus, un test bilatéral de la corrélation des rangs entre l'année et le taux de mortalité a été effectué au moyen du coefficient tau de Kendall, qui est basé sur la proportion de paires d'observations de deux variables dans lesquelles les rangs respectifs des deux observations sont concordants (26). Des indices comparatifs de mortalité (ICM) pour la MCJs (définis comme le rapport entre les taux de mortalité totaux observés dans une population à l'étude et les taux de mortalité « attendus » dans la population à l'étude dérivés de taux selon l'âge connus pour une population de référence) ont été estimés pour chaque province. Les taux de mortalité nationaux de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été utilisés pour calculer les taux attendus, en basant ici encore les IC à 95 % sur un modèle de Poisson.

Compte tenu des faibles nombres de cas recensés de maladie génétique à prion, de MCJi et de vMCJ (voir ci-dessous), seule une analyse statistique limitée a été effectuée pour ces sous-types de la maladie, et les résultats présentés ici consistent principalement en des nombres de cas et des estimations des taux de mortalité bruts pour la maladie génétique à prion.

Cadre éthique

L'inscription formelle d'un patient auprès du SS-MCJ (*recommandation de cas*) est effectuée avec un consentement éclairé par écrit pour chaque volet principal de la collecte de données (autopsie, génétique, consultation du dossier médical et entretien) selon un protocole approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada (Certificat REB-2009-0036). Les données personnelles recueillies sont enregistrées auprès du gouvernement du Canada sous forme d'un fichier de renseignements personnels (27).

Résultats

Rendement diagnostique et qualité

Entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2013, le SS-MCJ a ouvert 1 420 dossiers de recommandations de cas sur des patients soupçonnés d'être atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou risquant de l'être (c.-à-d. membres de la famille de patients atteints de maladie génétique à prion). Au total, 3 689 essais en laboratoire ont été effectués par les laboratoires de l'Agence de la santé publique du Canada, comprenant 2 193 immunoessais sur les protéines du liquide céphalorachidien, 635 analyses génétiques et 861 examens neuropathologiques, dont 828 autopsies crâniennes complètes (**Tableau 1**). Au cours de la même période, les décès de 662 résidents canadiens ont été attribués à une maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable, parmi lesquels figuraient 613 cas de MCJs (92,6 %), 43 cas de maladie génétique à prion (6,5 %), 4 cas de MCJi (0,6 %) et 2 cas de vMCJ (0,3 %). Parmi les 662 diagnostics de maladie de Creutzfeldt-Jakob, 535 (80,8 %) étaient certains et 127 (19,2 %) étaient probables. En outre, 22 décès ont été attribués à une maladie de Creutzfeldt-Jakob possible, et 77 cas étaient inclassables. Sur les 613 diagnostics de MCJs, 498 (81,2 %) étaient certains et 115 (18,8 %) étaient probables. Parmi 575 diagnostics de non-maladie de Creutzfeldt-Jakob, cette dernière a été exclue par neuropathologie dans 308 cas (53,6 %) et par d'autres critères dans 267 cas (46,4 %).

Tableau 1 : Essais en laboratoire, recommandations de cas et décès attribués à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada, de 1998 à 2013

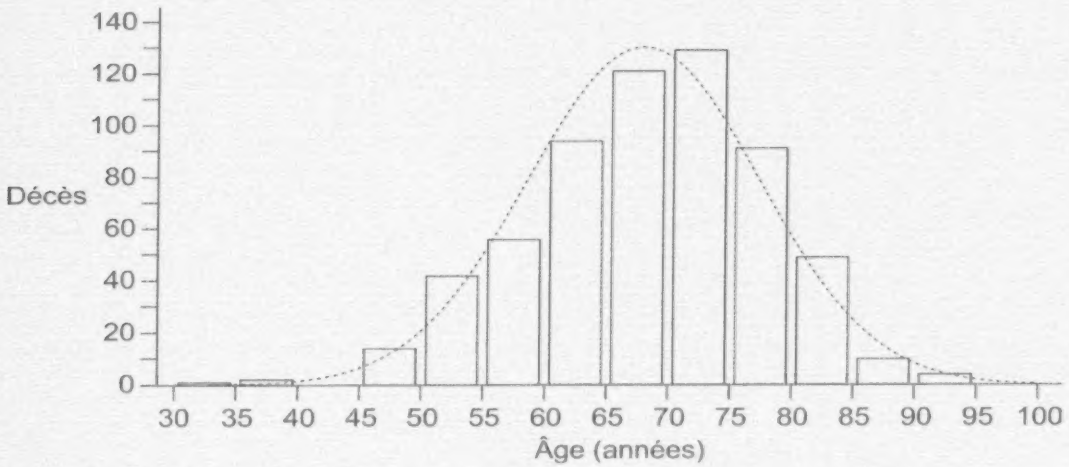
Année[1]	Essais[2]	Recommandations[3,4]	Autopsies[5]	Décès[6]	Certaine[7]	Probable[8]
1998	50	44	24	24	20	4
1999	84	63	34	32	28	4
2000	126	82	42	35	32	3
2001	161	101	49	30	23	7
2002	158	103	54	36	32	4
2003	137	75	44	29	27	2
2004	268	90	63	44	33	11
2005	257	97	58	44	37	7
2006	234	80	57	44	37	7
2007	259	101	49	39	33	6
2008	305	100	57	49	34	15
2009	346	104	74	53	46	7
2010	281	76	46	38	31	7
2011	342	102	54	51	40	11
2012	351	103	69	63	46	17
2013	330	99	54	51	36	15
Total	3 689	1 420	828	662	535	127

[1] Du 1er janvier au 31 décembre de chaque année indiquée.
[2] Tous les essais en laboratoire associés à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, y compris les analyses des marqueurs protéiques dans le liquide céphalorachidien, les analyses génétiques et les examens neuropathologiques.
[3] Une *recommandation* est définie comme l'inscription d'un patient auprès du SS-MCJ.
[4] À noter que les résultats de certaines recommandations n'avaient pas été déterminés à la fin de l'année 2013.
[5] Une *autopsie* est définie comme une autopsie crânienne complète.
[6] Décès attribuables à une maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable.
[7] Diagnostic confirmé par neuropathologie.
[8] Diagnostic étayé par des critères non neuropathologiques.

Répartition de la MCJs selon l'âge et le sexe

La **Figure 1** illustre la répartition des âges au moment du décès pour les 613 cas de MCJs. La répartition présentait un écart significatif par rapport à la normalité, dû à une asymétrie vers la gauche (coefficient de D'Agostino-Pearson : -0,297; $p = 0,012$). L'âge au moment du décès était compris entre 33 et 92 ans, avec un âge médian de 69 ans [IC à 95 % : 68; 70] et un écart interquartile de 62 à 75 ans. Les hommes étaient au nombre de 291 (47,5 %) [IC à 95 % : 43,5; 51,4] et les femmes au nombre de 322 (52,4 %) [IC à 95 % : 48,6; 56,5], ce qui indique un rapport de masculinité impossible à distinguer de 1. Les répartitions selon l'âge étaient également très similaires entre les sexes, avec un âge médian de 68 ans chez les hommes [IC à 95 % : 67; 70; écart interquartile : 60;74;75] et un âge médian de 69 ans chez les femmes [IC à 95 % : 67; 70; écart interquartile : 61;75].

Figure 1 : Répartition selon l'âge au moment du décès de 613 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique au Canada, de 1998 à 2013[1–3]



[1] Les décès des hommes et des femmes sont regroupés dans le tracé.
[2] Les âges sont groupés en tranches de cinq années.
[3] La courbe normale est tracée (ligne pointillée) selon la moyenne (67,8) et l'écart-type (9,4) de l'échantillon.

Mortalité associée à la MCJs

Le **Tableau 2** présente les nombres de cas et les taux de mortalité en fonction de l'âge associés à la MCJs pour cinq tranches d'âge : ≤ 49 ans, 50 à 59 ans, 60 à 69 ans, 70 à 79 ans, et ≥ 80 ans. Les taux bruts variaient fortement en fonction de l'âge, allant de 0,05 pour la tranche d'âge de ≤ 49 ans à 7,11 pour la tranche d'âge de 70 à 79 ans; parmi les 613 cas de MCJs, seulement 17 (2,8 %) ont été recensés chez des personnes âgées de ≤ 49 ans. Le taux de mortalité brut total, toutes tranches d'âge confondues, sur l'ensemble de la période de surveillance était de 1,18, avec des taux annuels compris entre 0,73 en 1998 et 1,78 en 2012. Les taux normalisés en fonction de l'âge ont également été calculés, en prenant le recensement de la population canadienne de 2006 comme référence (**Tableau 2**). Ces taux allaient de 0,84 en 1998 à 1,65 en 2012, pour un taux total sur la période de surveillance de 1,20. Lorsqu'ils ont été soumis à une analyse par régression linéaire non paramétrique, les taux normalisés en fonction de l'âge étaient significativement associés à l'année, selon la fonction linéaire : taux = 0,029 (année) – 57,30 [IC à 95 % : 0,002;0,052 pour l'estimation de la pente] (**Figure 2**). Le coefficient tau de Kendall de corrélation des rangs (0,45) était significatif à $p = 0,017$ (test bilatéral).

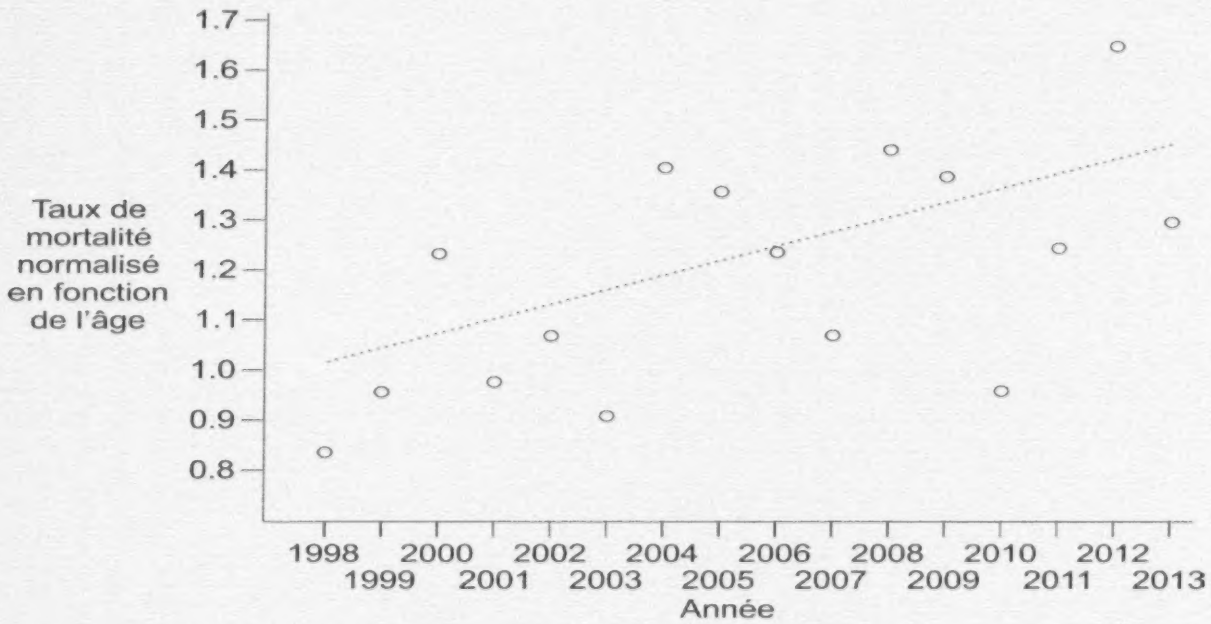
Tableau 2 : Taux de mortalité en fonction de l'âge et total annuel associé à la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique au Canada, de 1998 à 2013

Année[1]	Âge[2]						Mortalité[3]	
	≤ 49	50 à 59	60 à 69	70 à 79	≥ 80	Tous âges confondus	Brute[4]	Ajustée selon l'âge[5]
1998	0	3	5	12	2	22	0,73 [0,46;1,10]	0,84 [0,52;1,27]
1999	2	4	9	10	2	27	0,89 [0,58;1,29]	0,96 [0,63;1,39]
2000	1	4	5	14	8	32	1,04 [0,71;1,47]	1,23 [0,84;1,75]
2001	0	4	12	8	3	27	0,87 [0,57;1,26]	0,98 [0,64;1,42]

2002	2	5	6	14	4	31	0,99 [0,67;1,40]	1,07 [0,73;1,52]
2003	2	1	13	11	0	27	0,85 [0,56;1,24]	0,91 [0,60;1,32]
2004	0	10	14	13	5	42	1,31 [0,95;1,77]	1,40 [1,01;1,90]
2005	1	8	12	21	0	42	1,30 [0,94;1,76]	1,36 [0,98;1,83]
2006	0	5	13	17	4	39	1,19 [0,85;1,63]	1,24 [0,88;1,69]
2007	2	7	14	8	4	35	1,06 [0,74;1,48]	1,07 [0,75;1,49]
2008	0	9	13	18	8	48	1,44 [1,06;1,91]	1,44 [1,06;1,91]
2009	1	7	19	16	5	48	1,42 [1,05;1,89]	1,39 [1,02;1,84]
2010	2	6	19	4	4	35	1,03 [0,71;1,43]	0,96 [0,67;1,33]
2011	1	8	20	12	5	46	1,33 [0,98;1,78]	1,24 [0,91;1,66]
2012	1	13	22	20	6	62	1,78 [1,36;2,28]	1,65 [1,26;2,11]
2013	2	4	19	22	3	50	1,42 [1,05;1,87]	1,30 [0,96;1,71]
Toutes années confondues	17	98	215	220	63	613	1,18 [1,08;1,27]	1,20 [1,11;1,30]
Mortalité[3]	0,05 [0,03;0,08]	1,41 [1,14;1,72]	4,59 [4,00;5,25]	7,11 [6,20;8,11]	3,44 [2,64;4,40]	1,18 [1,08;1,27]	–	–

[1] Les intervalles de temps vont du 1er janvier au 31 décembre de chaque année civile.
[2] L'âge est exprimé en nombre d'années de vie révolues au moment du décès.
[3] Les taux de mortalité sont exprimés en nombre de décès par million d'habitants par année, avec un intervalle de confiance à 95 % (entre crochets) basé sur un modèle de Poisson.
[4] D'après les estimations de Statistique Canada de la population canadienne totale au quatrième trimestre de chaque année.
[5] D'après le recensement canadien de 2006.

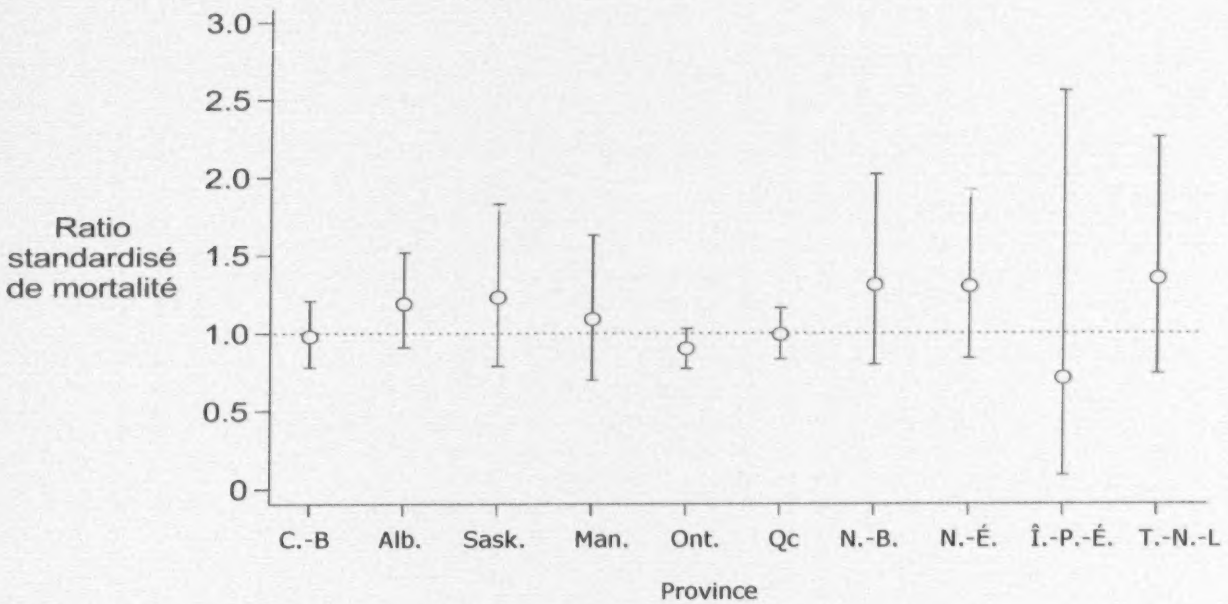
Figure 2 : Taux de mortalité normalisé en fonction de l'âge associé à la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique au Canada, de 1998 à 2013[1-3]



[1] Les taux de mortalité sont exprimés par million d'habitants par année.
[2] Pour la normalisation directe, la population du recensement canadien de 2006 a été utilisée comme population de référence.
[3] Pente de régression linéaire non paramétrique (ligne pointillée) – médiane des pentes entre toutes les paires de données.

Pour étudier la possibilité d'une variation géographique des taux de mortalité associés à la maladie de Creutzfeldt-Jakob pendant la période à l'étude, les indices comparatifs de mortalité (ICM) et les IC à 95 % ont été estimés pour chaque province, en prenant les taux de mortalité nationaux en fonction de l'âge estimés comme référence pour calculer les taux attendus. Les résultats sont présentés dans la **Figure 3**. On peut constater que les estimations des indices comparatifs de mortalité et les amplitudes de leurs IC à 95 % respectifs variaient considérablement, l'écart de ces derniers étant prévisible compte tenu de la variation des nombres de cas entre les provinces peu ou très peuplées (fourchette : < 5 cas [Île-du-Prince-Édouard] à 209 cas [Ontario]). Malgré cette variation, les IC à 95 % des indices comparatifs de mortalité pour toutes les provinces incluaient la valeur 1,0, ce qui permet de déduire qu'il n'existe pas de données statistiques pour étayer une variation géographique des taux de mortalité.

Figure 3 : Indices comparatifs de mortalité pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans les provinces canadiennes, de 1998 à 2013[1–4]



[1] Abréviations des noms des provinces : C.-B. – Colombie-Britannique; Alb. – Alberta; Sask. – Saskatchewan; Man. – Manitoba; Ont. – Ontario; Qc – Québec; N.-B. – Nouveau-Brunswick; N.-É. – Nouvelle-Écosse; Î.-P.-É. – Île-du-Prince-Édouard; T.-N.-L – Terre-Neuve-et-Labrador.
[2] Les symboles ouverts représentent les estimations ponctuelles des indices comparatifs de mortalité (ICM).
[3] Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95 % des indices comparatifs de mortalité, basés sur un modèle de Poisson.
[4] Les indices comparatifs de mortalité ont été calculés en prenant le taux de mortalité moyen national associé à la MCJs comme taux de référence.

Maladie génétique à prion, MCJi et vMCJ

Les caractéristiques de base des 43 cas recensés de maladie génétique à prion sont résumées dans le **Tableau 3**. Des cas des trois présentations clinicopathologiques classiques connues de la maladie génétique à prion (maladie de Creutzfeldt-Jakob, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnie fatale familiale) ont été recensés. Les taux d'autopsie étaient également élevés dans ce groupe, avec 33 diagnostics sur 43 (77 %) étayés par neuropathologie en plus d'une mutation identifiée du gène hôte qui encode la PrP. Il est intéressant de noter que, sur les 20 cas de syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, 9 (45 %) n'ont été découverts qu'au moment de l'autopsie et ne présentaient pas de mutation identifiée, car l'analyse génétique n'avait pas été demandée. Il apparaît clairement que le taux de mortalité total associé aux maladies génétiques

à prion pendant la période à l'étude était nettement inférieur à celui associé à la MCJs, avec 0,08 décès par million par an [IC à 95 % : 0,06; 0,11]. Enfin, quatre cas de MCJi (présentant tous une greffe de dure-mère comme facteur de risque) et deux cas de vMCJ (un cas certain et un cas probable) ont été recensés.

Tableau 3 : Caractéristiques des 43 cas de maladie génétique à prion recensés au Canada, de 1998 à 2013

Sous-type[1]	Mutation identifiée[2]	Mutation non identifiée[3]	Certaine (%)[4]	Probable (%)[5]	Total
MCJ	21	0	16 (76)	5 (24)	21
GSS	11	9	16 (80)	4 (20)	20
IFF	2	0	1 (50)	1 (50)	2
Tous	34	9	33 (79)	10 (21)	43

[1] MCJ – maladie de Creutzfeldt-Jakob; GSS – syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF – insomnie fatale familiale.
[2] Modification de l'ADN étiologique identifiée.
[3] Modification de l'ADN étiologique non identifiée (aucune analyse génétique effectuée).
[4] Diagnostic confirmé par neuropathologie.
[5] Diagnostic étayé par des critères non neuropathologiques.

Discussion

D'après les données de la surveillance épidémiologique prospective nationale, au total, 662 décès ont été attribués à toutes les formes de maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada entre 1998 et 2013. En ce qui concerne le sous-type étiologique le plus courant, la MCJs (92,6 % de tous les cas), nous avons estimé un taux de mortalité brut moyen total de 1,18 décès certain ou probable par million par an. Nous avons également confirmé la forte corrélation entre les taux de mortalité bruts associés à la MCJs et l'âge, avec un taux selon l'âge très faible de 0,05 chez les personnes de moins de 50 ans et un taux maximum de 7,11 dans la tranche d'âge de 70 à 79 ans. Nos données ont aussi permis de confirmer un autre schéma épidémiologique connu, à savoir qu'aucun biais lié au sexe n'était détectable dans les taux de mortalité. Nous avons mis au jour des données probantes à l'appui d'une modeste tendance nette à la hausse du taux de mortalité normalisé en fonction de l'âge associé à la MCJs sur la période de 16 ans. Toutefois, en accord avec la forte couverture nationale, aucune justification statistique n'a été trouvée pour étayer un écart géographique du taux par rapport au taux attendu, estimé à partir du taux national, dans aucune des dix provinces canadiennes où des cas ont été observés.

L'épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a été étudiée systématiquement pendant près de quatre décennies (5-7,12,28-30). Les premières estimations de la mortalité, fondées principalement sur des approches rétrospectives de l'identification des cas, étaient en général nettement inférieures à un cas par million par an (29). Une approche prospective plus structurée de la recherche des cas appliquée en France entre 1978 et 1982 a fourni la première démonstration bien contrôlée d'un gradient des taux observés à l'intérieur d'un pays (0,56 pour la France, 0,86 pour l'agglomération de Paris et 1,19 pour la ville de Paris), qui représente une corrélation positive des taux avec le degré d'urbanisation et semble indiquer un effet de constatation significatif (30). La combinaison des études rétrospectives et prospectives menées en France et, par la suite, au Royaume-Uni a également démontré une hausse de la mortalité apparente avec le temps, laquelle a aussi été attribuée à une amélioration de la constatation des cas (30,31).

Les estimations plus récentes des taux de mortalité associés à la maladie de Creutzfeldt-Jakob tendent vers une fourchette de un à deux cas par million par an (5). Cette évolution s'est produite parallèlement à des améliorations méthodologiques, telles que l'établissement de registres nationaux, l'application d'une approche prospective, la formulation de définitions normalisées des cas, la reconnaissance des sous-types de la maladie, l'élaboration et la validation d'outils de diagnostic, et la prise de conscience accrue parmi les professionnels de la santé collaborateurs, qui renforcent toutes la plausibilité d'une amélioration de la constatation des cas, en particulier chez les patients âgés et/ou chez les patients présentant des manifestations moins typiques (5,32). En Suisse, une hausse temporaire de la mortalité associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob entre 2001 et

2004 a finalement été attribuée à une sensibilisation accrue à la maladie à la suite de l'épidémie de vMCJ au Royaume-Uni; les auteurs sont même allés jusqu'à suggérer que le « véritable » taux de mortalité de la MCJs pouvait dépasser deux cas par million par an (33). Dans une étude récente intégrant des données de dix pays, des corrélations statistiques significatives ont été démontrées entre le taux de mortalité observé associé à la MCJs et plusieurs indices d'intensité de la surveillance, notamment les taux de déclaration de cas au registre central ainsi que les taux d'autopsie ou d'autres analyses en laboratoire (34). À la lumière de ces considérations, nous sommes d'avis que la tendance à la hausse observée des taux de mortalité associés à la MCJs normalisés en fonction de l'âge au Canada entre 1998 et 2013 peut s'expliquer davantage par une amélioration progressive de la constatation des cas que par des causes intrinsèques entraînant une réelle augmentation du taux. Par conséquent, bien que la sous-constatation puisse légitimement être considérée comme une limitation potentielle de la présente étude, une telle tendance positive laisse à penser que des améliorations plus poussées pourraient être réalisées. Compte tenu de la forte corrélation entre les taux de mortalité et l'âge, il est également utile de garder à l'esprit la possibilité que le vieillissement démographique contribue à de véritables augmentations des taux de MCJs à l'avenir.

Les observations tirées de la surveillance qui sont présentées ici confirment et vont au-delà de celles d'études publiées auparavant qui comprenaient des données rétrospectives ou prospectives sur la mortalité associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada, et sont cohérentes avec celles d'autres systèmes de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob à l'échelle internationale (5,34-36). En plus de fournir des estimations d'excellente qualité des taux de mortalité totaux, en fonction de l'âge et en fonction du sexe pour les formes classiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le Système canadien de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a démontré sa capacité à détecter, étudier et gérer des événements rares, comme les quatre cas recensés de MCJi et les deux cas de vMCJ. Nos résultats indiquent, par conséquent, qu'un environnement axé sur la collaboration a été établi pour assurer l'efficacité de la surveillance épidémiologique prospective nationale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada.

Il est important que les professionnels de la santé restent alertes à la possibilité d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob chez leurs patients. De même, il est important que les professionnels de santé publique utilisent les données de surveillance et leurs résultats épidémiologiques pour évaluer et atténuer les risques de santé publique associés à l'occurrence continue, éventuellement sous-constatée et potentiellement en hausse, des formes classiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Enfin, il subsiste des incertitudes concernant l'épidémiologie de la vMCJ et des nouvelles maladies zoonotiques à prion possibles, qui justifient de rester vigilants aux nouveaux événements ou tendances de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (37, 38).

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier sincèrement les nombreux professionnels de la santé, établissements de soins de santé, fournisseurs de service et, surtout, les patients touchés et leur famille; ce travail n'aurait pas été possible sans leur généreuse collaboration. Ils remercient aussi tout particulièrement les membres du personnel de la section des maladies à prion du Laboratoire national de microbiologie, des laboratoires nationaux de santé publique, de l'Agence de la santé publique du Canada et des Services de laboratoire de neuropathologie de l'Université d'Ottawa, pour leur compétence et leur dévouement à fournir des services de diagnostic en laboratoire d'excellente qualité. Les chiffres de la population canadienne et les données démographiques utilisés dans le présent rapport ont été adaptés de Statistique Canada; cette mention ne fait en aucun cas office d'approbation par Statistique Canada de la présente publication.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Financement

Le Système canadien de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est financé dans le cadre du Programme des maladies à prion de l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

(1) Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Nov 10;95(23):13363–83.

(2) Kraus A, Groveman BR, Caughey B. Prions and the potential transmissibility of protein misfolding diseases. Annu Rev Microbiol. 2013;67:543–64.

(3) Cashman NR. Propagated protein misfolding: New opportunities for therapeutics, new public health risk. CCDR. 2015;41(8):196-200.

(4) Belay ED, Schonberger LB. The public health impact of prion diseases. Ann Rev Public Health. 2005;26:191–212.

(5) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology. 2005 May 10;64(9):1586–91.

(6) Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. Hum Genet. 2005 Nov;118(2):166–74.

(7) Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. Emerg Infect Dis. 2012 Jun;18(6):901–7.

(8) de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Rabano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Results from a risk-based assessment of surgical interventions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Feb;82(2):204–12.

(9) de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Calero M, Rabano A, Cruz M, Siden A, et al. Towards an age-dependent transmission model of acquired and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease PLoS One. 2014 Oct 3;9(10):e109412.

(10) Coulthart MB, Cashman NR. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: A summary of current scientific knowledge in relation to public health. CMAJ. 2001 Jul 10;165(1):51–8.

(11) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK Lancet. 1996 Apr 6;347(9006):921–5.

(12) Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, et al. Variant CJD. 18 years of research and surveillance. Prion. 2014;8(4):286–95.

(13) Jansen GH, Voll CL, Robinson CA, Gervais R, Sutcliffe T, Bergeron C, et al. First case of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Canada. CCDR. 2003 Jul 1;29(13):117–20.

(14) Public Health Agency of Canada (PHAC). Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a Canadian resident. CCDR Weekly Inf Dis News Brief. 2011;4(10).

(15) Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. Vox Sang. 2006 Oct;91(3):221–30.

(16) Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: Reflections on the risk from blood product therapy. Haemophilia. 2007 Dec;13 Suppl 5:33–40.

(17) Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. Haemophilia. 2010 Mar;16(2):296–304.

(18) World Health Organization (WHO). WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva: WHO; 2003. http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545887.pdf

(19) Krever H. Commission of Inquiry on the Blood System in Canada: Final Report. Ottawa: Government of Canada; 1997.

(20) Ricketts MN, Cashman NR, Stratton EE, ElSaadany S. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? Emerg Infect Dis. 1997 Apr–Jun;3(2):155–63.

(21) Coulthart MB, Stratton EE, Ricketts MN. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in Canada. Can J Infect Dis. 1997;8(5):241–4.

(22) Murray K. Creutzfeldt-Jakob disease mimics, or how to sort out the subacute encephalopathy patient. Pract Neurol. 2011 Feb;11(1):19–28.

(23) Public Health Agency of Canada. Case definitions for communicable diseases under national surveillance: 2009. CCDR. 2009;35(S2):1–128.

(24) CANSIM: Canadian Socioeconomic Information Management database, Table 051-0001 (reference date 2014-09-24), Table 97-551-X2006008 (reference date 2007-07-17). www.statcan.gc.ca

(25) Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2008.

(26) Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. 3rd ed. New York: Wiley; 1999.

(27) Info Source: Sources of federal government and employee information. Record number PHAC 008 180, Treasury Board Secretariat registration number 009940, Bank number PHAC PPU 286. 2014 Sep 3. http://www.phac-aspc.gc.ca/about_apropos/atip-aiprp/info-source-eng.php

(28) Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol. 1979 Feb;5(2):177–88.

(29) Will RG, Matthews WB, Smith PG, Hudson C. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970–1979. II: Epidemiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986 Jul;49(7):749–55.

(30) Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. Neurology. 1987 Jun;37(6):895–904.

(31) Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: Analysis of epidemiological surveillance data for 1970–96. BMJ. 1997 Aug 16;315(7105):389–95.

(32) Stoeck K, Hess K, Amsler L, Eckert T, Zimmermann D, Aguzzi A, et al. Heightened incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is associated with a shift in clinicopathological profiles. J Neurol. 2008 Oct;255(10):1464–72.

(33) Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: Analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001–2004. BMC Public Health. 2009 Jan 14;9:18. doi: 10.1186/1471-2458-9-18.

(34) Klug GM, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, et al. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Dec;84(12):1372–7.

(35) Stratton E, Ricketts MN, Gully PR. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: A review of mortality data. Emerg Infect Dis. 1997 Jan–Mar;3(1):63–4.

(36) Elsaadany S, Semenciw R, Ricketts M, Mao Y, Giulivi A. Epidemiological study of Creutzfeldt-Jakob disease death certificates in Canada, 1979–2001. Neuroepidemiology. 2005;24(1–2):15–21.

(37) Saunders SE, Bartelt-Hunt SL, Bartz JC. Occurrence, transmission, and zoonotic potential of chronic wasting disease. Emerg Infect Dis. 2012 Mar;18(3):369–76.

(38) Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, Kelly C, Dabaghian R, Boyes L, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: Large scale survey. BMJ. 2013 Oct 15;347:f5675.

Innovation

Un nouveau test diagnostique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : la conversion provoquée par tremblement en temps réel (RT-QuIC)

Godal D[1], Simon SLR[1], Cheng K[1, 2], Knox JD[1, 3*]

[1] Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)
[2] Département d'anatomie et des sciences cellulaires, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)
[3] Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

* Correspondance : david.knox@phac-aspc.gc.ca

Résumé

À l'heure actuelle, pour diagnostiquer de manière définitive la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), il faut procéder à l'examen du cerveau des patients décédés. En collaboration avec un consortium international, le Laboratoire national de microbiologie du Canada est à valider un nouveau test permettant de diagnostiquer la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez des patients vivants. Ce test, qu'on appelle « conversion provoquée par tremblement en temps réel » (RT-QuIC), détecte directement la forme de la protéine prion associée à la maladie dans le liquide céphalorachidien. Advenant que la RT-QuIC soit bel et bien validée, ce test représentera une avancée majeure dans le domaine du diagnostic des patients qu'on présume être atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Introduction

Trouble cérébral mortel dans tous les cas, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie rare et non traitable. La maladie touche le plus souvent les personnes âgées à raison d'un cas annuel de maladie de Creutzfeldt-Jakob par million de personnes (1). Les premiers signes comprennent souvent l'anxiété, la confusion et la perte de mémoire, qui s'apparentent à ceux d'autres troubles neurologiques tels que les maladies d'Alzheimer et de Huntington. Il existe plusieurs sous-types de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, et les signes de l'évolution de la maladie sont très variables. Toutefois, il est courant d'observer des troubles de l'équilibre, de coordination des mains, de déambulation, de vision ainsi que des difficultés à avaler et la présence de mouvements involontaires saccadés (2). À la fin, les personnes atteintes perdent la mobilité et la parole; le décès est souvent causé par une pneumonie ou d'autres infections secondaires.

Ces maladies neurologiques mortelles sont causées par de nouveaux agents transmissibles qu'on appelle « prions » et qui ne sont pas des bactéries ou des virus classiques, mais se composent plutôt d'une forme anormale d'une protéine hôte. Ce fait biologique clé exclut donc l'utilisation des technologies actuellement utilisées pour détecter directement d'autres agents infectieux. Actuellement, le diagnostic définitif de la maladie de Creutzfeldt-Jakob nécessite l'examen du cerveau des patients décédés afin de détecter la présence de dépôts de la protéine prion et la perte de cellules nerveuses associée qui entraîne l'aspect spongiforme du cerveau.

L'objectif de cet article consiste à résumer les trois types de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, à décrire une nouvelle méthode récemment mise au point pour diagnostiquer cette maladie ainsi qu'à réfléchir aux répercussions éventuelles du nouveau test sur les patients et la pratique clinique ou en laboratoire.

Définition de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob correspond à trois grandes catégories : la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJs), la maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique (MCJg) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob acquise (MCJa). La forme sporadique, qui représente jusqu'à 85 % des cas observés et survient sans aucune raison apparente, touche généralement les gens dans la soixantaine. La dépression est un symptôme précoce courant, et la plupart des gens atteints de la MCJs meurent dans les six mois suivant leur diagnostic.

L'évolution de la MCJg peut s'apparenter à celle de la MCJs ou se manifester en tant que démence à progression lente au fil des ans. Évaluées auprès d'un nombre important de familles multigénérationnelles, certaines des mutations responsables de la maladie de Creutzfeldt-Jakob parmi les plus courantes sont transmises selon un mode autosomique dominant. Nonobstant, dans 50 % des diagnostics de la maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique, il n'y a aucun antécédent familial de la maladie ou d'autres troubles neurologiques, ce qui tend à indiquer une faible pénétrance (3).

La maladie de Creutzfeldt-Jakob acquise, qui représente moins de 1 % des cas, est causée par une exposition à l'agent infectieux. La MCJ iatrogène décrit les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob acquise associés à des interventions médicales. La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) est acquise dans le cadre d'une exposition alimentaire à la viande de bœuf infecté par l'encéphalopathie bovine spongiforme (ESB), le terme scientifique correspondant à la « maladie de la vache folle ». À la suite de la mise en place efficace de mesures de santé publique (4), le risque de contracter la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada est presque inexistant. Par ailleurs, aucun cas domestique de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob acquise n'a été reporté au Canada (1).

Pratique actuelle

Le diagnostic de toute forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob établi avant la mort repose sur le tableau clinique de la maladie ainsi que les manifestations caractéristiques de celle-ci qu'on peut observer à l'électroencéphalographie (EEG) et à l'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'apparition de biomarqueurs de substitution, qui correspond habituellement à un changement dans la quantité de protéines spécifiques dans le liquide céphalorachidien (LCR), fournit des données supplémentaires qui appuient le diagnostic.

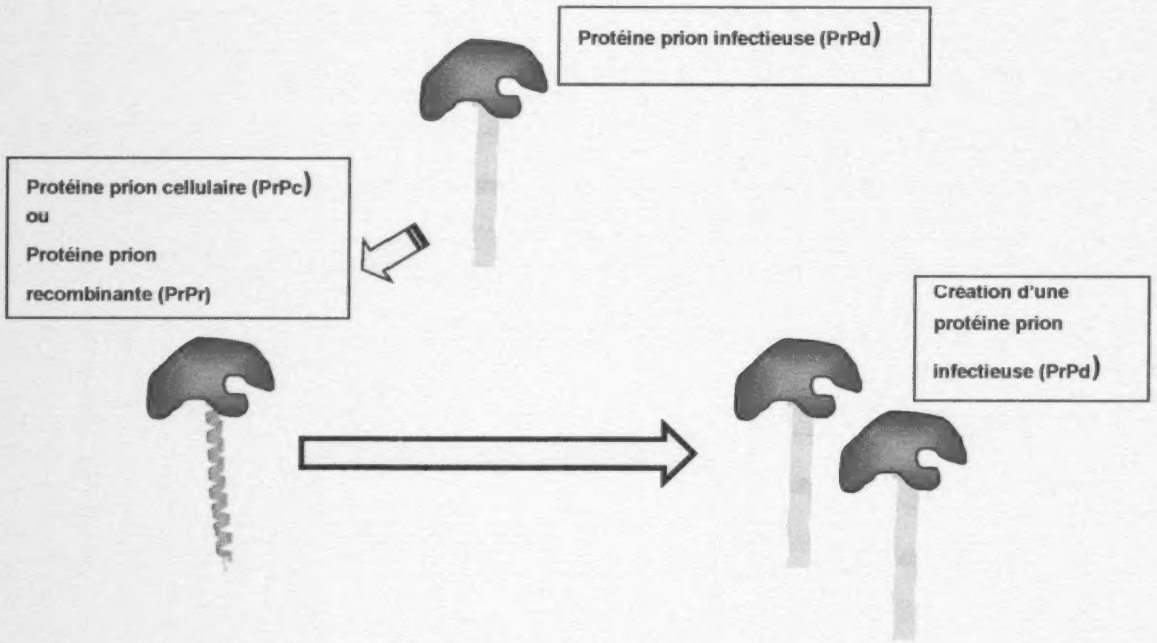
À l'heure actuelle, la section des maladies à prions du Laboratoire national de microbiologie mesure le taux de trois protéines (14-3-3, tau et S100) dans le LCR, afin d'aider les cliniciens qui composent avec les cas présumés de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les taux accrus de ces trois marqueurs de substitution concordent avec le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, mais leur sensibilité et leur spécificité sont variables, ce qui fait qu'ils ne peuvent servir à diagnostiquer la maladie de Creutzfeldt-Jakob de manière définitive (5).

Le fondement moléculaire du nouveau test

Au niveau moléculaire, l'évolution de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se caractérise par la conversion de la protéine prion exprimée normalement dans les cellules, PrP^c, vers une isoforme de la protéine mal repliée qui est associée à la maladie, PRP^d (**Figure 1**). La forme infectieuse de la protéine prion, PrP^d, agit comme une « graine » et interagit avec la forme cellulaire normale de la protéine prion, PrP^c, puis favorise la conversion de celle-ci en une forme infectieuse. Au fil de l'évolution de la maladie, la quantité de PrP^d disponible pour convertir la forme PrP^C augmente, ce qui accélère la conversion de PrP^C en PrP^d. Cela finit par mener à la production de grandes quantités de PrP^d dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qu'on peut observer après leur mort.

Contrairement à ce qu'on observe dans le cerveau, seules de petites quantités de PrP^d sont présentes dans d'autres tissus, ce qui rend problématique la détection dans les échantillons facilement accessibles. La mise au point de la technique appelée « conversion provoquée par tremblement en temps réel » (RT-QuIC) représente une solution à ce problème. La RT-QuIC utilise la capacité de la PrP^d pour favoriser la conversion de sa configuration en celle de la PrP^c(6-8). Lors d'une RT-QuIC, une protéine prion (PrPr) recombinante fabriquée en laboratoire sert de substrat, et les échantillons de LCR des patients, qui renferment éventuellement la PrP^d, sont analysés afin de vérifier s'ils amorceront le processus de conversion (**Figure 1**). Des cycles d'agitation et d'incubation provoqueront le LCR infecté, qui renferme la PrP^d, à produire des quantités considérablement plus grandes de $PrPr^d$, ce qui en facilitera la détection ultérieure au moyen des méthodes classiques.

Figure 1 : La protéine prion infectieuse favorise la conversion de la configuration de la protéine prion cellulaire



Légende : Lors de la RT-QuIC, la PrP^d présente dans les échantillons infectés interagit avec la PrPr fabriquée en laboratoire, ce provoquant ainsi la conversion de la configuration de cette dernière, ce phénomène qu'on peut surveiller en temps réel.

Sommaire des résultats

La RT-QuIC s'est révélée être une méthode hautement sensible et spécifique pour détecter la présence de l'isoforme PrP^d de la protéine prion associée à la maladie dans le LCR des patients atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (9-13). La détection directe de l'agent pathogène constitue une avancée majeure dans la mise au point d'un test diagnostique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, car celui-ci peut servir à poser un diagnostic définitif pendant que le patient est toujours en vie. Cependant, des études de validation en cours ont montré que les résultats des réactions de la RT-QuIC dépendent des conditions strictes liées à leur emploi (paramètres biochimiques chimiques et physiques) de même qu'à la nature de l'échantillon et du substrat recombinant. Le protocole évalué par le Laboratoire national de microbiologie a fait l'objet d'un nombre important de tests en vue de détecter la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (10,11,15,16). À l'aide de ce protocole, la section des maladies à prions du Laboratoire est parvenue à atteindre une sensibilité et une spécificité de 100 % dans le cadre d'une évaluation effectuée par un panel externe de vérification de la

compétence relativement au LCR infecté de personnes atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Ces résultats sont comparables à une sensibilité de 91 % et à une spécificité de 98 % déclarées par d'autres laboratoires (8,9). Le fait que le consortium international utilise le même protocole normalisé devrait permettre l'analyse d'un nombre suffisant d'échantillons de vMCJ et de MCJg, qui sont des formes plus rares de la maladie, en vue de déterminer l'efficacité de notre version de la RT-QuIC dans ces cas particuliers.

Discussion

La mise au point d'un test spécifique et sensible aidera les travailleurs de la santé ainsi que les patients et leurs familles à prendre en charge les cas présumés de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Un test diagnostique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob plus spécifique et plus sensible permettra aussi de se pencher sur des enjeux de santé publique concernant la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob d'un patient à lors de l'utilisation d'instruments chirurgicaux et de tissus contaminés, y compris le sang. Une fois la validation terminée, la RT-QuIC intégrera la gamme de services offerts par la section des maladies à prions du Laboratoire national de microbiologie. Ainsi, les professionnels de la santé canadiens auront accès à un test de dépistage plus sensible et le plus spécifique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob pendant la vie des patients.

Remerciements

Nous tenons à remercier les membres du consortium du programme conjoint de recherche de l'Union européenne sur les maladies neurodégénératives (JPND), qui nous ont fourni des d'échantillons et de l'expertise, de même que le Bristol Institute for Transfusion Sciences (BITS), qui nous a fourni des PrPr.

Conflit d'intérêts

Aucun

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

(1) Coulthart MB, Jansen GH, Connolly T, D'Amour R, Kruse J, Lynch J et al. Mortalité associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada, de 1998 à 2013. Relevé des maladies transmissibles au Canada. Août 2015;41(8):209-220.

(2) Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. Neurologist. 2011;17(2):67–74.

(3) Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E. Genetic prion disease: The EUROCJD experience. Hum Genet. 2005 Nov;118(2):166–74.

(4) Agence canadienne d'inspection des aliments. Évaluation du Programme de lutte contre l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). http://www.inspection.gc.ca/au-sujet-de-l-acia/responsabilisation/autres-activites/verifications-evaluations-et-revues/evaluation-du-programme-de-lutte-contre-l-esb/evaluation/fra/1419265462091/1419265463216

(5) Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E, Godal DL, Connolly T, Choi BC, Wang Z, Cashman NR. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: A 6-year prospective study. BMC Neurol. 2011 Oct 27;11:133. doi: 10.1186/1471-2377-11-133.

(6) Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. Nature. 2001;411(6839):810–3.

(7) Atarashi R, Moore RA, Sim VL, Hughson AB, Dorward D, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B. Ulrtasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. Nat Methods. 2007;4(8):645–50.

(8) Wilham JM, Orrú CD, Bessen RA, Atarashi R, Sano K, Race B, Meade-White KD, Taubner LM, Timmes A, Caughey B. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. PLoS Pathog. 2010;Dec 2;6(12):e1001217.

(9) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat. Med. 2011;17:175–8.

(10) Peden AH, McGuire LI, Appleford NEJ, Mallinson G, Wilham JM, Orrú CD ,Caughey B, Ironside JW, Knight RS, Will RG, Green AJE, Head MW. Sensitive and specific detection of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease brain prion protein using real-time quaking-induced conversion. J. Gen Virol. 2012:93:438–49.

(11) McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, Wilham JM, Appleford NE, Mallinson G, Andrews M, Head MW, Caughey B, Will RG, Knight RS, Green AJ. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 2012:72:278–85.

(12) Cramm M, Schmitz M, Karch A, Zafar S, Varges D, Mitrova E, Schroeder B, Raeber A, Kuhn F, Zerr I. Characteristic CSF prion seeding efficiency in humans with prion diseases. Mol Neurobiol. 2015 Feb;51(1):396–405. doi: 10.1007/s12035-014-8709-6.

(13) Orrú CD, Bongianni M, Tonoli G, Ferrari S, Hughson AG, Groveman BR, Fiorini M, Pocchiari M, Monaco S, Caughey B, Zanusso G. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. N Engl J Med. 2014;371:519–29.

(14) Cheng K, Sloan A, Avery KM, Coulthart M, Carpenter M, Knox JD. Exploring physical and chemical factors influencing the properties of recombinant prion protein and the real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) Assay. PloS One. 2014 Jan3;9:1. doi: 10.1371/journal.pone.0084812.

(15) Orrú CD, Wilham IM. Raymond LD, Kuhn F, Schroeder B, Raiber AI, Caughey B. Prion disease blood test using immunoprecipitation and improved quaking-induced conversion. mBio. 2011;2e00078-11.

(16) Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. PLoS One. 2013; 8(1):e54915.

Commentaire

Propagation de protéines mal repliées : Nouvelles possibilités thérapeutiques, nouveau risque pour la santé publique

Cashman, NR[1]*

[1]Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

*Correspondance : neil.cashman@vch.ca

Résumé

Il existe aujourd'hui un large consensus selon lequel la propagation de protéines mal repliées est le mécanisme sous-jacent des maladies infectieuses à prions (maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'humain, tremblante du mouton chez la chèvre et le mouton, encéphalopathie spongiforme bovine chez les bovins et maladie débilitante chronique chez le cerf et le wapiti). Au cours des dix dernières années, il est devenu de plus en plus évident que d'autres maladies, y compris la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique, peuvent évoluer selon le même mécanisme, à partir d'un polypeptide propre à chacune plutôt que d'une protéine à prion. Les publications récentes sur ces maladies neurodégénératives qui ne sont pas à prions soulignent en outre l'existence de multiples « souches » qui s'expriment différemment dans différents contextes en donnant lieu à une diversité de phénotypes. La cause probable de ces maladies neurodégénératives est maintenant désignée collectivement comme étant la « propagation de protéines mal repliées. » Ce phénomène offre de nombreuses possibilités en matière de nouveaux diagnostics et traitements. Il présente par contre un risque théorique de transmission iatrogène, bien que les études expérimentales corroborant cette notion soient limitées à l'heure actuelle.

Introduction

L'hypothèse qu'une protéine mal repliée pourrait transférer son anomalie à une protéine voisine qui est normale et provoquer une maladie a été largement considérée comme une hérésie lorsque Stanley Prusiner (1) l'a proposée pour la première fois en 1982, mais son idée est maintenant bien acceptée et lui a valu le prix Nobel de médecine 1997. Il existe aujourd'hui un large consensus selon lequel la propagation sous forme mal repliée d'une protéine de l'hôte (codée chez l'humain par le gène PRNP) est le mécanisme sous-jacent des maladies infectieuses à prions (maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'humain, tremblante du mouton chez la chèvre et le mouton, encéphalopathie spongiforme bovine chez les bovins et maladie débilitante chronique chez le cerf et le wapiti). Plus récemment, il est devenu évident que le mauvais repliement des protéines pourrait faire partie de la pathologie sous-jacente dans les maladies neurodégénératives plus courantes telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique, et possiblement dans certaines affections non neurologiques telles que le diabète sucré de type II et l'améloïdose périphérique (2).

Le présent article a pour objectif de présenter quelques faits saillants de la façon dont les polypeptides influencent le mauvais repliement des protéines qui ne sont pas de type prion dans les maladies neurodégénératives. Il vise à explorer les possibilités de diagnostic et de traitement et à déterminer le risque théorique de transmission iatrogène qui serait impliqué. L'encadré ci-dessous présente une terminologie courante des protéines mal repliées.

Terminologie des protéines mal repliées

Dissémination de la PPMR.[1] Application de la théorie d'agrégation des prions à la propagation d'agrégats de protéines mal repliées; nécessite un événement spécifique d'agrégation de monomères mal repliés dans un modèle de production (cinétique lente) pour le recrutement de monomères supplémentaires (cinétique rapide).

Épitope. Pour les protéines, région ou séquence d'acides aminés pouvant être reconnue par un anticorps spécifique.

Exosomes. Petites (~100 nm) vésicules membranaires sécrétées par les cellules vivantes; contiennent des protéines et des acides nucléiques.

Modification post-traductionnelle par liaison covalente. Tout changement survenant dans une protéine médiée par une liaison chimique, comme l'oxydation et la glycosylation.

Prions. Agrégats de protéines infectieuses, responsables de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, de la tremblante du mouton, de l'encéphalopathie spongiforme bovine et de la maladie débilitante chronique des cervidés.

Propagation de protéines mal repliées. Transmission de protéines mal repliées de type prion entre les cellules dans un organe comme le cerveau, médiée par des agrégats de protéines et les exosomes. Bien que de type prion, aucune donnée à ce jour ne démontre la transmission naturelle de maladie chez une espèce ou d'une espèce à l'autre.

Souches de PPMR.[1] Application d'un comportement de souche prion à la propagation de protéines mal repliées qui ne sont pas de type prion, en corrélation avec les différentes structures des agrégats de protéines touchés par la propagation.

[1] PPMR = propagation de protéines mal repliées

Mauvais repliement de prions et d'autres polypeptides

Nous savons maintenant que des protéines mal repliées peuvent se propager, soit par l'intermédiaire des prions infectieux constitués d'agrégats mal repliés de la protéine prion de l'hôte, soit par la propagation d'agrégats d'autres protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives (aucun cycle évolutif naturel de l'infection). De récents essais ont démontré, par exemple, que la propagation de certaines protéines mal repliées est maintenant liée aux troubles neurodégénératifs suivants : oligomères ou fibrilles bêta-amiloïdes (A bêta) pour la maladie d'Alzheimer (3); protéine alpha-synucléine pour la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy (4) et l'atrophie multisystématisée (5); superoxyde dismutase 1 (SOD1) (6) et protéine transactivatrice (TAR) de liaison à l'ADN 43 (TDP-43) (7) pour la sclérose latérale amyotrophique; protéine tau pour les tauopathies, ainsi que la maladie d'Alzheimer (8). Les maladies neurodégénératives, impliquant ou non une infection à prion, progressent avec la propagation de protéines mal repliées.

Différentes souches de propagation de protéines mal repliées influencent différentes progressions des maladies

Les prions infectieux (maladie de Creutzfeldt-Jakob, tremblante du mouton, encéphalopathie spongiforme bovine et maladie débilitante chronique) n'existent pas sous forme monolithique, mais peuvent adopter un comportement de « souche ». Dans le cas de la tremblante du mouton, par exemple, lors de la première transmission de prions infectieux à des modèles murins, environ 20 souches ont été clonées. Elles ont été définies en fonction de la période d'incubation, des régions du cerveau principalement touchées et de caractéristiques biochimiques comme le schéma de préférences de glycosylation. Tout récemment, il a été démontré que, à l'instar de la propagation de protéines mal repliées, les agents non infectieux de type prion qui causent des maladies neurodégénératives présentent aussi des comportements de souche. Des études portant

sur la maladie d'Alzheimer ont établi une corrélation entre les propriétés de souche d'agrégats A bêta dans le cerveau humain et les taux de progression de la maladie (9,10). Pour la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée, différentes souches d'agrégats de la protéine alpha synucléine ont été observées *in vitro* et *in vivo* (11). Dans le cas de la sclérose latérale amyotrophique, il a été démontré que la propagation de SOD1 présentait au moins deux formes distinctes chez un modèle murin (12). Et la tauopathie a révélé une propagation à souches multiples (13) qui correspondent aux caractéristiques et aux taux de progression de la maladie selon les observations cliniques.

Nouveaux diagnostics et traitements pour les maladies liées aux protéines mal repliées

Une nouvelle mentalité s'impose envers le développement de médicaments pour les maladies liées aux protéines mal repliées. Pendant plus d'un siècle, la science pharmacologique a très bien réussi à appliquer de petites molécules à des structures fixes : il s'agit d'une stratégie efficace pour le ciblage sélectif des canaux, des pores ainsi que des poches et échancrures à la surface des enzymes qui peuvent induire une modification de l'activité protéique. En général cependant, l'approche fondée sur les petites molécules ne s'applique pas aux protéines mal repliées en raison de l'ampleur et de l'instabilité fréquentes des cibles. De plus, les maladies liées à la propagation de protéines mal repliées impliquent des interactions protéine–protéine qui s'avèrent très difficiles à cibler avec des médicaments.

L'identification des souches ouvre la porte au traitement des maladies neurodégénératives à l'aide de la « médecine de précision ». Mais il y a un inconvénient : les données accumulées indiquent que le traitement d'une souche de prions infectieux peut devenir « sélectif » pour une autre souche au pouvoir pathogène plus grand. Ce précédent des maladies infectieuses à prions doit nous sensibiliser à la possibilité que le blocage de la propagation de protéines mal repliées dans d'autres maladies neurodégénératives soit aussi sélectif de souches émergentes qui nécessiteront leur propre traitement.

Nos travaux prévoient que le diagnostic et le traitement efficaces des maladies liées aux protéines mal repliées imposent un nouveau paradigme fondé sur la détermination rationnelle d'épitopes sélectifs (ou cibles des anticorps) des protéines mal repliées qui ont un rôle déterminant dans le processus pathogénique. Plusieurs mécanismes rendent efficace le ciblage sélectif des protéines mal repliées par des anticorps, y compris la neutralisation de la cytotoxicité des agrégats et l'inhibition de la propagation de protéines mal repliées de type prion (14).

Dans certaines conditions, comme une maladie à prion infectieuse et la maladie d'Alzheimer, le ciblage précis de la propagation de protéines mal repliées ressemble à « trouver une aiguille dans une botte de foin » alors que des milliers sinon des millions d'espèces mal repliées peuvent être présentes en plus faible concentration que l'espèce repliée originellement, une situation que nous avons qualifiée de « distraction de la cible ». Toutefois, l'avantage de l'immunothérapie spécifique pour les protéines mal repliées c'est qu'ainsi les isoformes de protéines repliées normalement n'auront pas à subir une reconnaissance immunologique du soi.

Une perte ou un gain de structure peut produire un mauvais repliement d'épitopes spécifiques

Deux mécanismes des maladies liées aux protéines mal repliées peuvent provoquer un mauvais repliement d'épitopes immunologiques ou biomarqueurs de maladies, soit : une perte ou un gain de structure des isoformes des protéines normales. Un gain de structure peut survenir lors de la génération de néoépitopes découlant d'une modification post-traductionnelle par liaison covalente (médiée par la formation d'une liaison chimique). Des forces non covalentes peuvent engendrer des néoépitopes également. Nous avons, par exemple, pu identifier de nouveaux épitopes provenant d'un gain de structure qui ont été générés par des forces non covalentes sous-jacentes dans des agrégats de morphologies spécifiques, comme les oligomères A bêta dans la maladie d'Alzheimer (15).

Il peut y avoir perte de structure lorsqu'un domaine structuré d'une protéine « se relâche » en révélant une séquence linéaire qui peut être reconnue par un anticorps généré contre la séquence peptidique libre. Nous avons élaboré des méthodes rationnelles pour prédire les épitopes propres à une maladie en raison d'une perte de structure, dont les résultats sont des séquences de peptides linéaires passant de structurées à non structurées dans la protéine mal repliée et pour lesquels il est possible de générer et de sélectionner des

anticorps en fonction du peptide cible et dans le contexte de la protéine mal repliée de la maladie. Par exemple, la génération d'hypothèses et des approches computationnelles ont permis de repérer des épitopes spécifiques mal repliés dans la SOD1 afin de bloquer la toxicité et la propagation de la SOD1 mal repliée de type prion dans la sclérose latérale amyotrophique (16,17).

Risque théorique de transmission iatrogène

Il ne fait aucun doute que de véritables prions infectieux peuvent être détectés dans le sang et sont capables de transmettre la maladie (18). En effet, dans le cas de variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, cinq transmissions de la maladie par du sang ou des produits sanguins sont bien documentées (19). En revanche, la présence de sources de dissémination de protéines mal repliées dans les maladies neurodégénératives qui ne sont pas à prions apparaît moins clairement. Un journal seulement a publié un article sur les oligomères A bêta dans la maladie d'Alzheimer (20).

Quelques rapports scientifiques (y compris des présentations scientifiques au cours de réunions et des demandes de brevets) laissent entendre que la pathologie de la maladie d'Alzheimer peut être transmise à diffusion hématogène chez les animaux de laboratoire. Des oligomères de la protéine alpha synucléine ont été détectés dans le plasma de patients atteints de la maladie de Parkinson, mais ont été aussi observés à des niveaux similaires lors de contrôles normaux, ce qui donne à penser que l'analyte détecté n'est pas pathogène (21). Il n'existe aucun rapport traitant des oligomères SOD1 ou TDP-43 dans le sang périphérique ou du sérum, peut-être en raison d'une sensibilité inadéquate ou d'une dissémination dans le sang par d'autres voies, comme les exosomes (17). Fait intéressant, un seul rapport montre, chez les personnes ayant reçu des injections d'hormones de croissance provenant de dons cadavériques, une incidence plus élevée de sclérose latérale amyotrophique, mais pas de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson (22). Ainsi, il est possible qu'un risque théorique réside dans la transmission iatrogène de maladies neurodégénératives, mais il existe peu d'études expérimentales et épidémiologiques à l'appui.

Conclusions

Une nouvelle ère dans le diagnostic et le traitement des maladies liées à la propagation de protéines mal repliées s'ouvre devant nous. Elle offre de nombreuses possibilités de traiter des maladies neurodégénératives auparavant incurables ou mal traitées. Certaines immunothérapies destinées à bloquer la propagation et la toxicité de protéines mal repliées renferment un potentiel thérapeutique. Le spectre de la transmission iatrogène de la sclérose latérale amyotrophique, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et d'autres syndromes neurodégénératifs représente un risque théorique. À l'heue actuelle, il existe peu ou pas de soutien pour des sources de dissémination de maladies non à prions liées à la propagation de protéines mal repliées qui seraient détectables dans le sang périphérique ou de paradigmes expérimentaux à l'appui de cette perspective inquiétante.

Conflit d'intérêts

D[r] Neil Cashman préside la Chaire de recherche du Canada en neurodégénérescence et en maladies liées aux protéines mal repliées. Il est le fondateur et le chef des affaires scientifiques de ProMIS Neurosciences Inc.

Références

(1) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982;216(4542):136–44.
(2) Moreno-Gonzalez I, Soto C. Misfolded protein aggregates: Mechanisms, structures and potential for disease transmission. Semin Cell Dev Biol. 2011 Jul;22(5):482–7.
(3) Kane MD, et al. Evidence for seeding of beta-amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta-amyloid precursor protein-transgenic mice. J Neurosci. 2000;20(10):3606–11.
(4) Luk KC, et al. Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. J Exp Med. 2012;209(5):975–86.

(5) Watts JC, Giles K, Oehler A, et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(48):19555–60.
(6) Grad LI, et al. From molecule to molecule and cell to cell: Prion-like mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Dis. 2015 May;77:257–65.
(7) Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, et al. TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Acta Neuropathol. 2014;128(3):423–37.
(8) Frost B, Diamond MI. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci. 2010;11(3):155–9.
(9) Watts JC, Condello C, Stohr J, et al. Serial propagation of distinct strains of Abeta prions from Alzheimer's disease patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(28):10323–8.
(10) Stohr J, Condello C, Watts JC, et al. Distinct synthetic Abeta prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(28):10329–34.
(11) Guo JL, Covell DJ, Daniels JP, et al. Distinct alpha-synuclein strains differentially promote tau inclusions in neurons. Cell. 2013;154(1):103–17.
(12) Ayers JI, Fromholt S, Koch M, et al. Experimental transmissibility of mutant SOD1 motor neuron disease. Acta Neuropathol. 2014;128(6):791–803.
(13) Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, et al. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. Neuron. 2014;82(6):1271–88.
(14) Guest WC, Silverman JM, Pokrishevsky E, et al. Generalization of the prion hypothesis to other neurodegenerative diseases: An imperfect fit. J Toxicol Environ Health A. 2011;74(22–24):1433–59.
(15) Silverman J, Gibbs E, Rezaei H, et al. An immunological epitope specific for toxic oligomeric Abeta in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. 2012;8(4):P625.
(16) Grad LI, Yerbury JJ, Turner BJ, et al. Intercellular propagated misfolding of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and -independent mechanisms. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(9):3620–5.
(17) Grad LI, Guest WC, Yanai A, et al. Intermolecular transmission of superoxide dismutase 1 misfolding in living cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(39):16398–403.
(18) Wood H. Prion disease: New techniques developed for prion detection in blood and cerebrospinal fluid. Nat Rev Neurol. 2011;7(4):183.
(19) Lefrere JJ, Hewitt P. From mad cows to sensible blood transfusion: The risk of prion transmission by labile blood components in the United Kingdom and in France. Transfusion. 2009;49(4):797–812.
(20) Zhang J, Peng M, Jia J. Plasma amyloid-beta oligomers and soluble tumor necrosis factor receptors as potential biomarkers of AD. Curr Alzheimer Res. 2014 May;11(4):325–31.
(21) Park MJ, Cheon SM, Bae HR, et al. Elevated levels of alpha-synuclein oligomer in the cerebrospinal fluid of drug-naive patients with Parkinson's disease. J Clin Neurol. 2011 Dec;7(4):215–22.
(22) Irwin DJ, et al. Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. JAMA Neurol. 2013 Apr;70(4):462–8.

Actualités sur les maladies infectieuses : protéines mal repliées

Nakamura T, Prikhodko OA, Pirie E, Nagar S, Akhtar MW, Oh CK, *et al.* **Les aberrations relatives à la S-nitrosylation des protéines contribuent à la physiopathologie des maladies neurodégénératives**. Neurobiol Dis. 18 mars 2015. pii: S0969-9961(15)00089-3. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.017. [Publication électronique et non imprimée] *(Résumé)*
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25796565

Le monoxyde d'azote (NO) est un gazotransmetteur qui retentit sur des aspects fondamentaux de la fonction neuronale... Lors de la fonction du cerveau, la S-nitrosylation des protéines représente un important mécanisme cellulaire qui module un large éventail de processus physiologiques, y compris l'activité transcriptionnelle, la plasticité synaptique et la survie neuronale. En revanche, de plus en plus de nouvelles données tendent à indiquer que le vieillissement et les facteurs de risque environnementaux pathologiques exacerbent le stress nitrosatif causé par une production excessive de NO. Par conséquent, des aberrations relatives à la S-nitrosylation surviennent et représentent une caractéristique pathologique courante qui contribue à l'évolution de plusieurs troubles neurodégénératifs, y compris les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington. Dans le présent examen, nous soulignons les principales découvertes faites récemment au sujet des aberrations en matière de S-nitrosylation des protéines, qui montrent que cette réaction entraîne l'apparition de protéines qui se replient mal, un dysfonctionnement mitochondrial, une dérégulation transcriptionnelle, des lésions synaptiques et neuronales... Nous supposons qu'une intervention visant à prévenir les événements aberrants touchant la S-nitrosylation pourrait permettre de mettre au point de nouveaux agents thérapeutiques pour lutter contre les maladies neurodégénératives.

Goñi F, Mathiason CK, Yim L, Wong K, Hayes-Klug J, Nalls A, *et al.* **L'immunisation des muqueuses à l'aide d'un vaccin atténué de *Salmonella* protège partiellement le cerf de Virginie de la maladie débilitante chronique des cervidés**. Vaccine. 29 janv. 2015;33(5):726-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.035. *(Résumé)*
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539804

La maladie à prions est une catégorie unique de maladies qui touchent à la fois les animaux et les êtres humains et au cours desquelles la pathogenèse sous-jacente est liée à la modification de la configuration d'une auto-protéine appelée PrP(C) (« C » correspondant à « cellulaire »), qui adopte une configuration pathologique et infectieuse qui la transforme en une PrP(T) (« T » correspondant à « tremblement »). L'encéphalopathie bovine spongiforme, une maladie à prions qu'on estime être attribuable à l'alimentation de bovins avec des produits alimentaires de viande contaminée et à base d'os, a franchi la barrière des espèces et infecté l'être humain. La maladie débilitante chronique des cervidés (MDC), qui infecte un grand nombre de cerfs et de wapitis, présente le potentiel de transmission à l'être humain. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace contre les prionoses. Nous avons montré antérieurement que nous avons pu prévenir la transmission de prions à l'aide d'un vaccin mucosal chez une certaine proportion de souris qui y sont sensibles. Dans le cadre de l'étude actuelle, le cerf de Virginie s'est fait inoculer par voie orale un vaccin atténué de *Salmonella* qui exprime la PrP, alors que les cerfs témoins se sont fait inoculer par voie orale l'excipient dépourvu de *Salmonella*. Une fois la réponse mucosale établie, les animaux vaccinés ont reçu une dose de rappel par voie orale et au moyen d'une application locale de PrP recombinante polymérisée sur les amygdales et la muqueuse rectale. Les animaux vaccinés et les témoins ont ensuite été mis à l'épreuve par voie orale en se faisant administrer des cellules homogènes provenant d'animaux atteints de la MDC. Trois ans après l'épreuve orale relative à la MDC, tous les cerfs témoins ont présenté des signes cliniques de la maladie (survie moyenne de 602 jours), alors que la prolongation de la période d'incubation s'est révélée significative chez les animaux vaccinés (survie moyenne de 909 jours; $p = 0,012$ selon une analyse de régression de Weibull). Par ailleurs, un cerf n'a pas été atteinte de la MDC, et ce, ni sur le plan clinique ni lors des biopsies du tissu lymphoïde associé à la muqueuse recto-anale et des amygdales. Ce vaccin négatif renferme le plus de titre d'IgA dans la salive et d'IgG dans la circulation générale dirigée contre la PrP. Les analyses par Western ont montré que les immunoglobulines de ce vaccin réagissent à la PrP (MDC). Nous documentons la première vaccination partiellement réussie contre une maladie à prions chez une espèce naturellement exposée à un risque.